

## **Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung des Hepatitis-B-Virus als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### **Allgemeines**

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) (Spezies *Hepatitis B virus*) gehört zur Familie *Hepadnaviridae*. Sein natürlicher Wirt ist der Mensch. Es vermehrt sich bevorzugt im Lebergewebe [1]. Die genomische HBV-DNA wurde jedoch auch in Zellen anderer Gewebe nachgewiesen [2, 3]. Es ist weltweit verbreitet. Laut Bericht der WHO gibt es bis zu 2 Milliarden seropositive Personen, davon 257 Millionen mit einer chronischen Infektion [4, 1].

Die HBV-Infektion kann subklinisch verlaufen. Sie kann jedoch auch eine akute, selbst-limitierende oder – in seltenen Fällen – fulminante Hepatitis verursachen [1, 5, 6]. Die Sterblichkeitsrate bei einer akuten Hepatitis liegt bei 0,5 – 1 % [6]. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Person eine chronische Hepatitis entwickelt, hängt vom Alter der Person zum Zeitpunkt der Infektion ab [1, 5, 6]. 15 – 25 % der chronisch infizierten Personen sterben an einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom [1]. Im Jahr 2015 waren dies schätzungsweise 890.000 Personen [4].

Die Übertragung von HBV erfolgt horizontal (parenteral oder über Sexualkontakte) und vertikal (perinatal). Es wird nicht über den Luftweg, über Nahrungsmittel oder Wasser übertragen [1, 5, 6].

HBV-Partikel sind stabil. Außerhalb des Wirtsorganismus bleiben sie bis zu sieben Tage infektiös [5].

Gegen HBV steht ein zugelassener Impfstoff zur Verfügung, der das virale Oberflächenprotein von HBV (HBsAg) enthält und mithilfe von *Saccharomyces cerevisiae* gentechnisch hergestellt wird. Er verleiht in der Regel über viele Jahre einen wirksamen Schutz vor einer HBV-Infektion. Lediglich bei Impfung erwachsener Personen, die älter als 40 Jahre sind, besteht die Möglichkeit, dass sie keinen schützenden Antikörpertiter gegen das HBsAg entwickeln [1]. Zudem ist eine Postexpositionsprophylaxe mit dem Impfstoff und/oder einem Immunglobulin möglich.

Die Behandlung der akuten Infektion erfolgt supportiv [6]. Zur Behandlung der chronischen Infektion stehen verschiedene antivirale Medikamente zur Verfügung [5, 6].

Gemäß Anhang III der „europäischen Richtlinie 2000/54/EG (zuletzt geändert am 24. Oktober 2019) über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit“ ist HBV in die **Risikogruppe 3\*\*** eingestuft. Nach der TRBA 462 „Einstufung von Viren in Risikogruppen“ (zuletzt geändert am 10. November 2020) ist HBV gemäß Biostoffverordnung ebenfalls der **Risikogruppe 3\*\*** zugeordnet. In Anhang I der Gentechnik-

Sicherheitsverordnung (GenTSV) vom 24. Oktober 1990 war HBV jedoch der **Risikogruppe 2** zugeordnet. In den novellierten Fassungen der GenTSV (zuletzt vom 12. August 2019) ist keine Liste risikobewerteter Organismen enthalten.

### **Empfehlung**

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird das *Hepatitis B virus* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

### **Begründung**

Gegen HBV steht ein wirksamer Impfstoff zur Verfügung, welcher auch bei einer akzidentellen Übertragung als Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden kann. Zudem steht als Postexpositionsprophylaxe ein Immunglobulin zur Verfügung.

Bei sachkundigem Umgang durch geschultes Personal wird das Infektionsrisiko in gentechnischen Anlagen aufgrund der möglichen Übertragungswege als gering bewertet. Eine Übertragung von HBV über den Luftweg, über Nahrungsmittel oder Wasser findet nicht statt. Eine mögliche Infektionsquelle könnte die Verletzung mit einem kontaminierten Gerät sein, die durch gesonderte Vorsichtsmaßnahmen zu vermeiden ist. Daher sind Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 für den Schutz vor einer Infektion und der im § 1 GenTG genannten Rechtsgüter ausreichend.

### Hinweis:

Für HBV sind Aminosäuresubstitutionen beschrieben, die mit einem *immune escape* assoziiert sind. Diese Mutationen liegen überwiegend in der *major hydrophilic region* (MHR, Aminosäuren 99 – 169), insbesondere der sogenannten a-Determinante (Aminosäuren 124 – 147) des *small* HBsAg. Die genauen Substitutionen können der Fachliteratur, z. B. [7], entnommen werden.

Bei Vorliegen von *immune escape*-Varianten des HBV kann nicht mehr davon ausgegangen werden, dass der Impfstoff oder die Immunglobulin-basierte Postexpositionsprophylaxe sicher vor einer HBV-Infektion schützen. HBV-Mutanten und -Isolate, die Sequenzvariationen aufweisen, die mit einem *immune escape* assoziiert sind, sind daher abweichend von der prinzipiellen Bewertung von HBV vorsorglich der **Risikogruppe 3\*\*** zuzuordnen. Gentechnische Arbeiten, bei denen die genomische DNA oder prägenomische RNA von Patientenisolaten in suszeptible Zellkulturen eingebracht wird, können daher nur dann unter Bedingungen der Sicherheitsstufe 2 durchgeführt werden, wenn die Anwesenheit solcher Mutationen zunächst mittels Sequenzierung ausgeschlossen wurde.

### Zusätzliche Empfehlung

Die ZKBS empfiehlt Personen, die gentechnische Arbeiten mit HBV durchführen, eine Impfung gegen HBV und die regelmäßige Kontrolle ihres Immunstatus. Vor dem Beginn gentechnischer

Arbeiten mit HBV ist gemäß der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) eine Pflichtvorsorge zu veranlassen.

### Literatur

1. **Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP** (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* **28**:112–25.
2. **Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B** (1990). Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* **12**(2):187–92.
3. **Mason A, Wick M, White H, Perrillo R** (1993). Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **18**(4):781–9.
4. **World Health Organization** (2017). Global Hepatitis Report, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>. Besucht am 25. Oktober 2021.
5. **Dienstag JL** (2008). Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* **359**(14):1486–500.
6. **Centers for Disease Control and Prevention**. Hepatitis B. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm>. Besucht am 25. Oktober 2021.
7. **Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M** (2019). Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses* **11**(9):778.